

Iný pohľad na markery endotelovej dysfunkcie ako prediktory gestačnej hypertenzie a preeklampsie

Gaško R

So záujmom som si prečítal prácu „Markery endotelovej dysfunkcie ako prediktory gestačnej hypertenzie a preeklampsie“ (1), v ktorej sa hodnotí možné využitie niektorých markerov endotelovej dysfunkcie ako prediktorov gestačnej hypertenzie. Hlavným zistením štúdie je, že hodnoty C-reaktívneho proteínu CRP stanoveného ultrasenzitívnou metódou v sére v prvej polovici gravidity sú podstatne vyššie u tých žien, u ktorých sa v druhej polovici vyvinula gestačná artériová hypertenzia (AH), oproti ženám, u ktorých ku tomu nedošlo. Toto zistenie je v zhode s dobre dokumentovanými mnohými predchádzajúcimi štúdiami (2, a iné). Ďalším zistením je, že hodnoty asymetrického dimetylarginínu ADMA v sére v prvej polovici gravidity u žien, u ktorých sa neskôr vyvinula preeklampsia, oproti ženám, u ktorých sa nevyvinula, sú štatisticky iba nevýznamne vyššie. Toto zistenie je v rozpore s inými štúdiami (3, 4, a iné).

Poukazujem na niekoľko metodických odchýlok, ktoré mohli viesť k nekonštantným zisteniam a aj ich interpretácii.

Autori charakterizujú svoju štúdiu ako prospektívnu kohortovú. Prospektívne štúdie – na rozdiel od retrospektívnych – predstavujú observačný výskum charakterizovaný tým, že je vopred, pred začiatkom výskumu, možné do výskumného protokolu jasne definovať, ktoré charakteristiky budú sledované, a akým mechanizmom sa bude kontrolovať priebeh vyplňania výskumného protokolu. Táto štúdia sledovala v kohorte 61 žien dovedna šesť laboratórnych markerov, každý z nich mal byť meraný v troch časových obdobiach. Kohorta bola po ukončení sledovania rozdelená na 40 žien bez hypertenzných porúch (= zdravá kontrola), 11 žien s preexistujúcou (a pretrvávajúcou) AH, a 10 žien s neskorším vývinom gestačnej AH (= výskumná vzorka). Hodnoty CRP boli získané v prvom čase odberu u 39 zdravých kontrol a iba u štyroch výskumných vzoriek (čo je 40 % z celého súboru výskumných vzoriek). V druhom čase odberu dokonca iba u troch výskumných vzoriek (čo je 30 % z celého súboru výskumných vzoriek). Hodnoty ADMA boli získané

v prvom čase odberu u 40 zdravých kontrol a rovnako iba u štyroch výskumných vzoriek (čo je 40 % z celého súboru výskumných vzoriek). V druhom čase odberu rovnako iba u troch výskumných vzoriek. Ako došlo ku takejto strate? Keď už ku nej došlo, je to natoľko závažná strata informácií – týkajúca sa aj ostatných štyroch markerov – že zvyšných šesť žien nemožno považovať za súčasť výskumnej vzorky. Mali byť zo súboru vyradené. Výskumná vzorka mala obsahovať iba štyri ženy, celkový súbor mal mať iba 55 žien.

Hodnoty CRP sú prezentované ako priemer $\pm$ smerodajná odchýlka (σ , alebo SD). Takýto spôsob prezentovania predpokladá, že hodnoty CRP v súbore majú normálne = gaussovo = parametrické rozdelenie. Pri takomto rozdelení obsahujú hodnoty priemeru mínus 1 SD približne 16 kumulatívnych % všetkých hodnôt CRP, priemeru mínus 2SD približne 2 kumulatívne % všetkých hodnôt súboru. Všetky hodnoty musia byť kladné čísla. V tabuľke 1 (1) 6 z 9 hodnôt priemeru – 2 SD má zápornú hodnotu. To znamená, že rozdelenie minimálne v týchto šiestich súboroch nie je parametrické. Správne sa preto pre prezentovanie mali použiť iné charakteristiky – najčastejšie sa používa medián a kvartily alebo percentily. Zároveň to znamená, že pre testovanie sa nemala použiť metóda ANOVA – ktorá sa korektne má používať pri porovnávaní parametrických súborov, ale iný test – napríklad Kruskallov-Wallisov test. Vypočítané hodnoty „p“ by boli určite iné (5 – 7).

Zvýšenie hodnôt CRP v sére gravidných v prvom trimestri (respektíve prvej polovici gravidity) pred nástupom preeklampsie je dobre dokumentované (2). Avšak popisované zvýšenie „trikrát vyššie priemerné hodnoty“ oproti zdravým vzorkám je v literatúre raritné (8, a iné). CRP je nešpecifický marker zápalového procesu v organizme. Príčiny zvýšenia jeho hladiny v krvnej plazme sú všeobecne známe. U gravidných žien ku týmto príčinám pristupujú niektoré ďalšie, napríklad vyššia pohybová aktivita, cvičenie znižuje jeho hladinu, a naopak (9). Hladiny CRP v plazme výrazne kolísu. Počas eliminácie CRP sa udáva medzi 12 hodinami (10) až 48 hodinami (11). Ak je príčinou zvýšenia CRP (akýkoľvek) akútny zápal, hladina sa v rádoch hodín môže zvyšovať, po ústupe zápalu v rádoch hodín znižovať. Pri chronickom zápale to tak nie je. Preto by sa zvýšené hodnoty CRP mali merať s odstupom dní opakovane (10). Ktorákoľvek z vymenovaných príčin, alebo aj

Vysokošpecializovaný odborný ústav geriatrický sv. Lukáša v Košiciach, n.o., Košice a Klinická epidemiológia a bioštatistika, EduStat, s.r.o., Košice, Slovenská republika, e-mail: edustatsro@gmail.com

náhodná chyba, mohli u jednej, či viacerých zo štyroch žien výskumnej vzorky zvýšiť hodnotu CRP a pri takomto príliš malom súbore podstatne ovplyvniť aj sumárne hodnoty, či už priemer alebo medián (špekulatívna úvaha).

Autori Speer et al. určite nemali relatívne menší súbor (58 pacientok) oproti skutočnému súboru 55 pacientok Kolesárovej a Janička. Mali súbor dobre vyvážených 31 zdravých v porovnaní s 15 výskumnými vzorkami, v ktorom hodnoty ADMA boli (priemer $\pm$ SD, $\mu\text{mol/l}$) $0,34 \pm 0,08$ voči $0,45 \pm 0,09$, $p < 0,05$. Kolesárová a Janičko získali hodnoty od 40 zdravých oproti štyrom výskumným vzorkám (priemer $\pm$ SD, $\mu\text{mol/l}$) $0,30 \pm 0,10$ voči $0,39 \pm 0,14$, $p = 0,1043$, teda štatisticky nevýznamný rozdiel. Hypoteticky, keby sme predpokladali, že hodnoty priemeru $\pm$ SD by zostali rovnaké aj pri rozšírení výskumnej vzorky na 10 žien, teda porovnanie 40 zdravých oproti 10 výskumným vzorkám, bola by vypočítaná hodnota $p = 0,0233$, čo je štatisticky významný rozdiel, a výsledky štúdie by boli zhodné so štúdiou Speer et al. (Použitý štatistický test: porovnanie priemerov, t-test). Problém v interpretácii hodnoty „p“ je v tom, že odráža tak rozsah rozdielu medzi porovnávanými priemermi, ako aj veľkosť porovnávaných vzoriek. Z toho vyplýva, že aj malý rozdiel môže byť významný, ak je veľkosť vzoriek dostatočná, a naopak. Aj preto je zásadný rozdiel pracovať s 10 členmi výskumnej vzorky alebo štyrmi členmi výskumnej vzorky (7).

„Pre bežnú prax možno odporúčať rutinné stanovenie parametra CRP uš pred 20. týždňom gravidity, respektíve v prvom trimestri, za účelom identifikácie žien rizikových vzhľadom na vznik gestačnej AH, prípadne preeklampsie.“ Toto odporúčanie by malo praktický význam pre čitateľa vtedy, ak by bolo doplnené číselnými údajmi: buď jednou hraničnou hodnotou CRP, alebo údajmi o senzitivite a špecifickosti jednej alebo viacerých hraničných hodnôt CRP pre riziko vzniku gestačnej AH. Alternatívne, v práci mohla byť uvedená ROC krivka závislosti senzitivity a špecifčnosti CRP, z ktorej možno charakteristiky jednotlivých hodnôt CRP prečítať. Žiaden taký údaj však v práci uvedený nie je. Referenčné medze pre CRP pre ženy sa uvádzajú 0 – 5 $\mu\text{g/ml}$

(častejšie 0 – 5 mg/l (11)). Hodnotu 5 $\mu\text{g/ml}$ však v tomto prípade ako hraničnú zrejme použiť nemožno, pretože túto hodnotu má aj viac ako polovica zdravých kontrol.

Literatúra

1. Kolesarova E, Janicko M. Markery endotelovej dysfunkcie ako prediktory gestačnej hypertenzie a preeklampsie. *Cardiology Lett* 2015;24(6):430-434.
2. Rebelo F, Schlüssel MM, Vaz JS, et al. C-reactive protein and later preeclampsia: systematic review and meta-analysis taking into account the weight status. Review. *J Hypertens* 2013;31:16-26.
3. Speer PD, Powers RW, Frank MP, Harger G, Markovic N, Roberts JM. Elevated asymmetric dimethylarginine concentrations precede clinical preeclampsia but not pregnancies with small for gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(1):112.e1-112.e7.
4. Laskowska M, Laskowska K, Terbosh M, Oleszczuk J. A comparison of maternal serum levels of endothelial nitric oxide synthase, asymmetric dimethylarginine, and homocysteine in normal and preeclamptic pregnancies. *Med Sci Monit*, 2013;19:430-437.
5. Altman DG, Bland JM. The normal distribution. *Br Med J* 1995;310:298.
6. Altman DG, Bland JM. Parametric v non-parametric methods for data Analysis. *Br Med J* 2009;338:a3167.
7. Bland JM, Altman DG. Analysis of continuous data from small samples. *Br Med J* 2009;338:a3166.
8. Kashanian M, Aghbali F, Mahali N. Evaluation of the diagnostic value of the first-trimester maternal serum high-sensitivity C-reactive protein level for prediction of pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res* 2013;39(12):1549-1554.
9. Hawkins M, Braun B, Marcus BH, et al. The impact of an exercise intervention on C - reactive protein during pregnancy: a randomized controlled trial. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2015;15:139.
10. Koks N, Ghassabian A, Greaves-Lord K, et al. Maternal C-reactive protein concentration in early pregnancy and child autistic traits in the general population. *Paediatric Perinatal Epidemiology*, 2015, accepted.
11. Jabor A, Franekova J. Principy interpretace laboratorních testů. Praha: Roche s.r.o., Diagnostic Division; 2013:278.